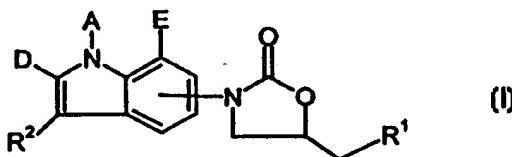


**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/37652</b>
C07D 498/04, A61K 31/42, C07D 487/04, A61K 31/495, 31/535 // (C07D 498/04, 265:00, 209:00) (C07D 487/04, 235:00, 209:00) (C07D 487/04, 241:00, 209:00)			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 29. Juli 1999 (29.07.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00097		(74) Gemeinsamer Vertreter: <b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b> ; D-51368 Leverkusen (DE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 9. Januar 1999 (09.01.99)		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(30) Prioritätsdaten: 198 02 235.2 22. Januar 1998 (22.01.98) DE		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUPPELT, Martin [DE/DE]; Von-der-Goltz-Strasse 7, D-42329 Wuppertal (DE). BAR- TEL, Stephan [DE/DE]; Margarethenhöhe 7, D-51465 Bergisch Gladbach (DE). GUARNIERI, Walter [IT/DE]; Wiesenstrasse 3, D-53909 Zülpich (DE). RADDATZ, Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, D-51065 Köln (DE). ROSENTRETER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). WILD, Hanno [DE/DE]; Ausblick 128, D-42113 Wuppertal (DE). ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152 a, D-42113 Wuppertal (DE). KROLL, Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestrasse 96, D-42115 Wuppertal (DE).	
<p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.      Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen      Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen      eintreffen.</i></p>			

(54) Title: TRICYCLIC INDOLENE SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES

(54) Bezeichnung: MIT TRICYCLISCHEN INDOLEN SUBSTITUIERTE OXAZOLIDINONE



## (57) Abstract

The present invention relates to novel oxazolidinones of general formula (I) which are substituted with tricyclic indolene, wherein A, D, E, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> have the meanings thus cited. The invention also relates to a method for the production and use thereof as medicaments, especially as antibacterial medicaments.

## (57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I), in welcher A, D, E, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

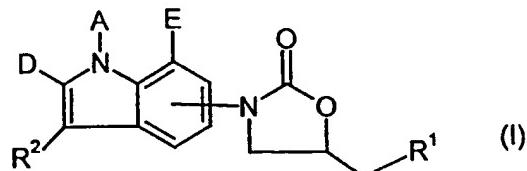
Mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992), sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituierte)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP 609 905 A1 bekannt.

Ferner sind in der EP 609 441 und EP 657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP 645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue mit tricyclischen Indolen substituierte Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)

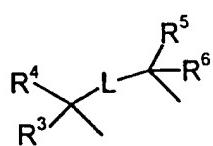


20

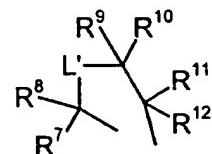
in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest  
der Formel

25



oder



bilden,

worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der  
5 Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

10 R<sup>13</sup> Wasserstoff, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch  
15 eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

20 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

25 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis

zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{14'}R^{15'}$  substituiert sind,

worin

5

$R^{14'}$  und  $R^{15'}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{14}$  und  $R^{15}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

10

und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

20

$R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam Reste der Formel  $=O$ , oder  $=S$  bilden,

25

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{16}R^{17}$  substituiert ist,

worin

30

$R^{16}$  und  $R^{17}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{14}$  und  $R^{15}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

5

$R^7$  und  $R^8$  und/oder  $R^9$  und  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

10

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

$R^1$  für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

15

worin

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

$R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

$R^{20}$  und  $R^{21}$  Wasserstoff bedeuten,

25

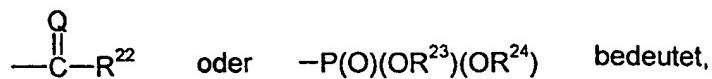
oder

$R^{20}$  Wasserstoff bedeutet,

30

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel



worin

5

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

10

R<sup>22</sup> Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

15

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

20

oder

25

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

30

oder

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

5

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

10

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

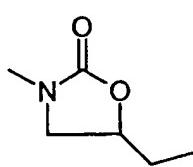
E für Wasserstoff oder für Halogen steht,

20

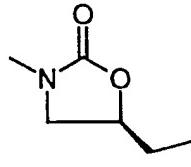
und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

30 Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



(A) (racemisch)

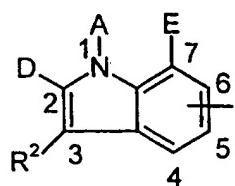


(B) (enantiomer)

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen können  
5 Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-  
säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Brom-  
wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfon-  
säure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure,  
Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder  
10 Benzoësäure.

Als Salze können weiterhin Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Für die Bezeichnung der Anknüpfungsstelle des Oxazolidingerüstes an den hetero-  
cyclischen Rest soll im Rahmen dieser Erfindung die folgende Nummerierung  
gelten:



Bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in den Positionen 5 und 6 angebunden.

Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 5 angebunden.

5        Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis  
Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl,  
Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt. Bevorzugt sind der Cyclopropyl-,  
Cyclopentyl- und der Cyclohexylring.

10      Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlen-  
stoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15      Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten  
Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-  
zweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind  
Acetyl und Propionyl.

20      Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten  
Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder ver-  
zweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien  
genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-  
Hexoxy.

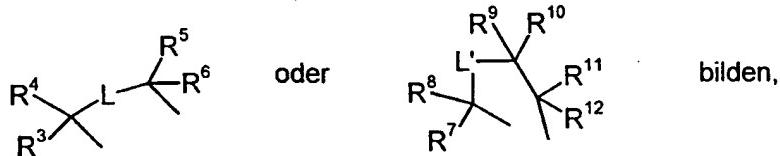
25      Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder  
verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein  
geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-  
atomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxy-  
carbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hex-  
oxycarbonyl.

30      Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest  
der Formel

5



worin

10 L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest  
der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

15 R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  
20 -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

25 R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

15

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

20

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

25

worin

30

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der

5 Formel =O oder =S bilden

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

10

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

worin

15

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

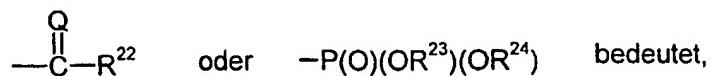
25

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

30

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel



worin

- 5            Q       ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
- 10          R<sup>22</sup>      geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder
- 15          R<sup>22</sup>      Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder  
               Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
- 20          oder
- 25          R<sup>22</sup>      geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,
- 30          oder
- R<sup>22</sup>      einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

$R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,

5 Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das  
gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin  
substituiert ist,

10  $R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-  
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten,

15  $R^2$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder für geradkettiges oder verzweigtes  
Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

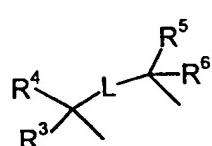
E für Wasserstoff oder für Fluor, Chlor oder Brom steht,

und deren Salze.

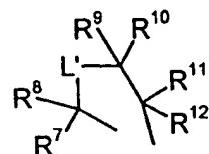
20 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25 A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest  
der Formel



oder



bilden,

5

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

10

oder

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

15

worin

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

20

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

E für Wasserstoff oder für Fluor steht,

25

und deren Salze.

Zu den besonders bevorzugten Oxazolidonen der allgemeinen Formel (I) gehören solche, in denen

30

worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest  
der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

5

worin

10

R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

15

oder

20

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

30

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

5

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl substituiert ist

10

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

15

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

20

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

worin

25

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

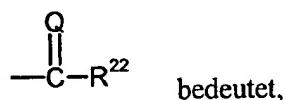
R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

5           R<sup>20</sup>      Wasserstoff bedeutet,

und

10           R<sup>21</sup>     einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

15           Q       ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

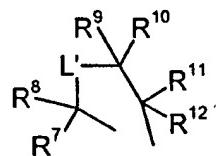
20           R<sup>22</sup>     geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

25           R<sup>22</sup>     Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel



5 bilden, worin

L' einen Rest der Formel =NR<sup>13</sup> bedeutet,

worin

10 R<sup>13</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Cyclopropyl bedeutet,

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> = O sind;

15 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> Wasserstoff sind,

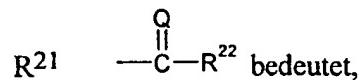
R<sup>2</sup> Wasserstoff bedeutet,

20 E Wasserstoff bedeutet,

R<sup>1</sup> -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> bedeutet,

worin

25 R<sup>20</sup> Wasserstoff ist und

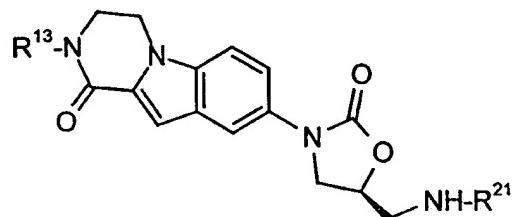


worin

5           Q     ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,  
und

R<sup>22</sup>   (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)Alkoxy, oder  
10           Amino oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-alkylamino  
ist.

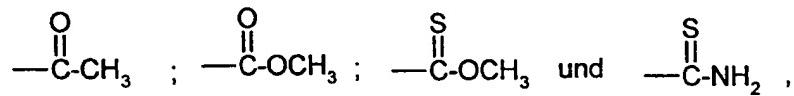
Dabei sind besonders Verbindungen der folgenden Formel bevorzugt:



15

worin

R<sup>21</sup>   ausgewählt wird aus



20           und

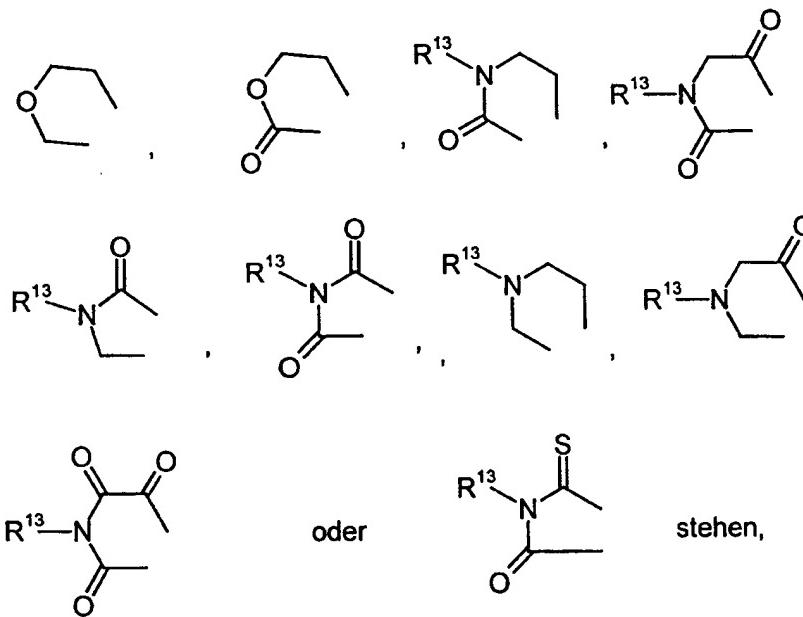
R<sup>13</sup>   geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen  
oder Cyclopropyl ist.

Zu den ganz besonders bevorzugten Verbindungen gehören auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel



10

in welcher

15

$R^{13}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder durch Phenyl substituiert ist, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino substituiert ist, oder  
Methoxycarbonyl bedeutet,

20

E für Wasserstoff oder Fluor steht,

und

5 R<sup>1</sup> für Hydroxy oder  
für einen Rest der Formel -OSO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -NH-CO-R<sup>22</sup> oder -NH-CS-R<sup>22</sup> steht,

worin

10 R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Amino, N-Methlyamino oder N,N-Dimethyl-amino bedeutet,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor steht,

15

und deren Salze.

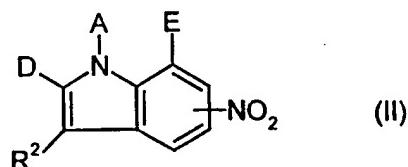
R<sup>1</sup> steht besonders bevorzugt für einen Rest der Formel -NH-CO-R<sup>22</sup>, worin R<sup>22</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben kann.

20

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

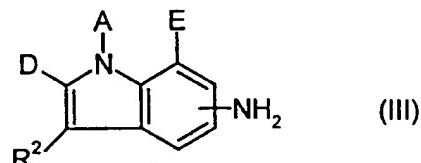
25



in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



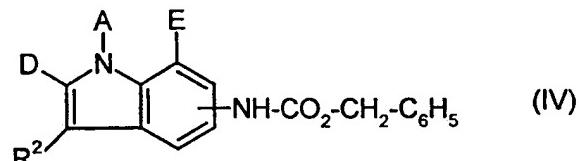
5

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

10 überführt,

in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



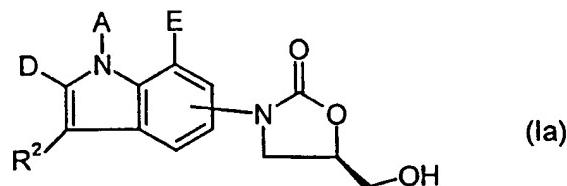
15

in welcher

A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

20 herstellt,

und abschließend mit Basen in inertem Lösungsmittel und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

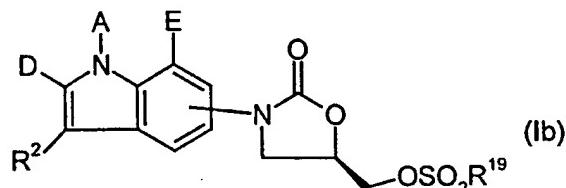
A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

herstellt,

oder

10 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



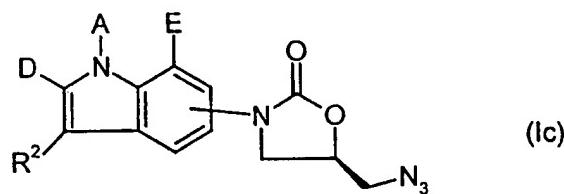
15 in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>19</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

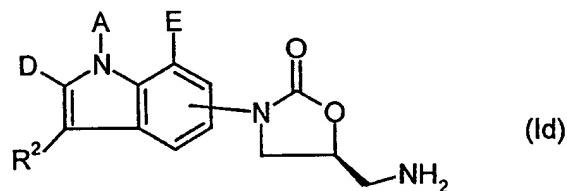
A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

5

herstellt,

in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-O)<sub>3</sub>-P oder Ph<sub>3</sub>P, vorzugsweise (CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren, oder durch katalytische

10 Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



in welcher

15 A, D, E und R<sup>2</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungs-

20 mitteln der allgemeinen Formel (V)



in welcher

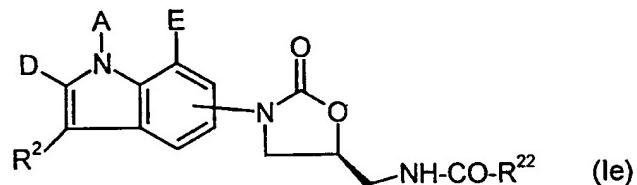
25

$R^{22}$  die oben angegebene Bedeutung hat

und

5 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR<sup>22</sup> steht,

in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



10 in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

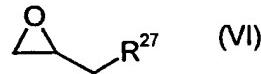
herstellt,

15

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Umsetzung mit racmischen und enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

20



in welcher

$R^{27}$  für Reste der Formeln NH-CO-R<sup>22</sup>, O-CO-R<sup>28</sup> oder NH-R<sup>29</sup> steht,

25

worin

R<sup>22</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

R<sup>28</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

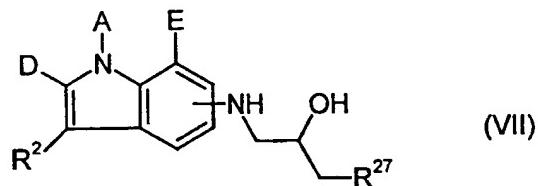
5

und

R<sup>29</sup> eine Aminoschutzgruppe, vorzugsweise tert.-Butyloxycarbonyl bedeutet,

10

eventuell unter Einwirkung eines Katalysators zunächst in die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



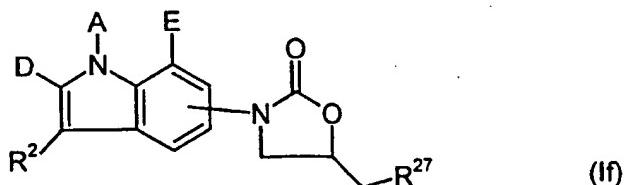
15 in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

anschließend zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



in welcher

A, D, E, R<sup>2</sup> und R<sup>27</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Carbonyldiimidazol cyclisiert,

5

und im Fall R<sup>27</sup> = NHR<sup>29</sup> anschließend in dem System Salzsäure/Dioxan die Aminoschutzgruppe unter Freisetzung der Aminfunktion abspaltet und anschließend wie unter [A] beschrieben mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V) zu den entsprechenden Verbindungen mit R<sup>1</sup> = NHCO-R<sup>22</sup> umsetzt,

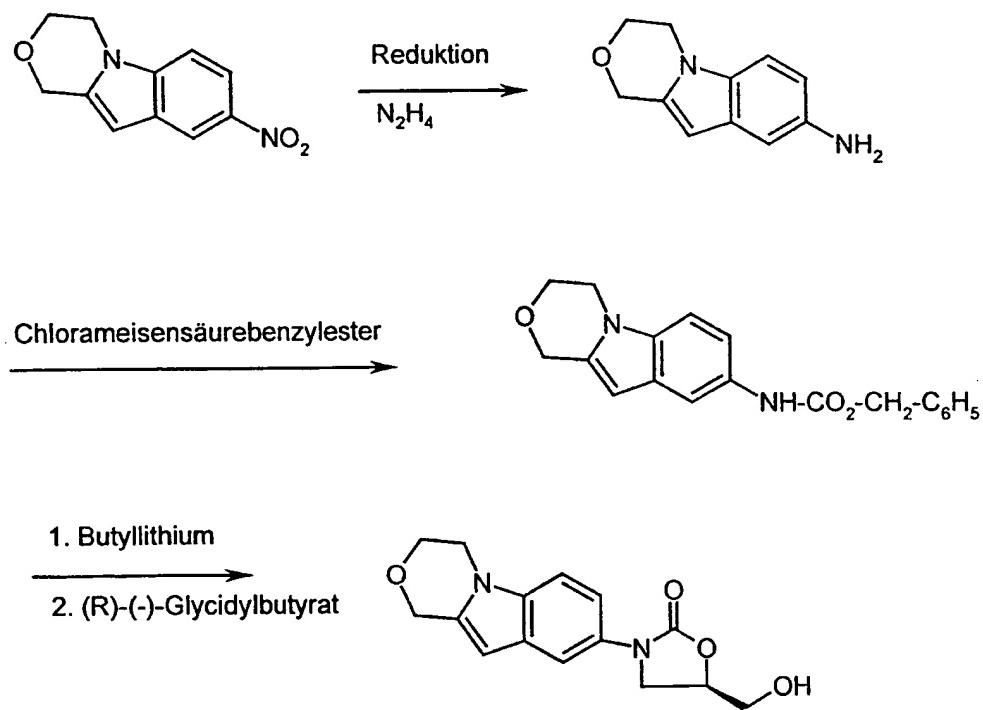
10

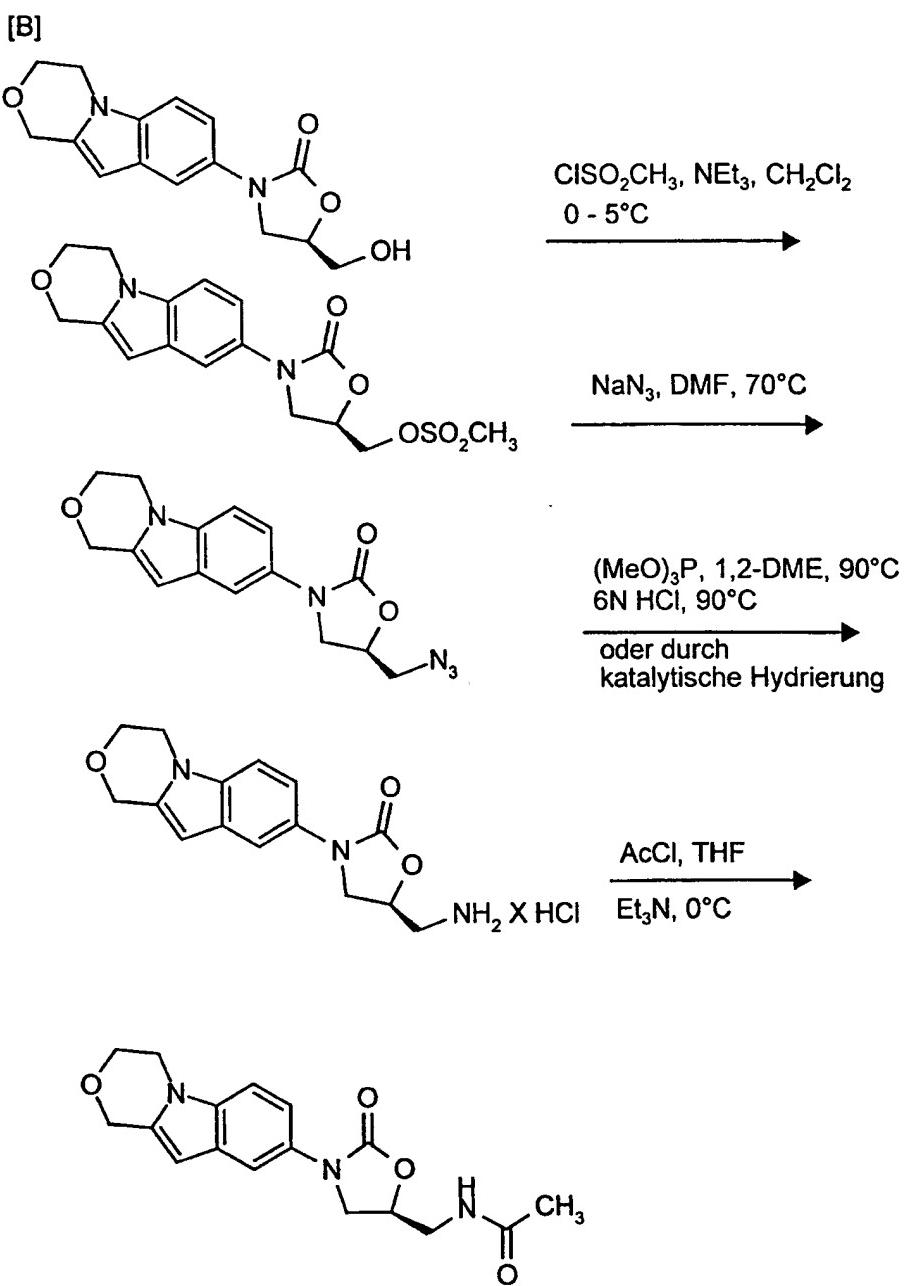
und im Fall R<sup>27</sup> = -O-CO-R<sup>28</sup>, zunächst mit Kaliumcarbonat in Methanol zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) mit R<sup>1</sup> = OH umsetzt und abschließend eine Derivatisierung wie unter [B] beschrieben anschließt.

15

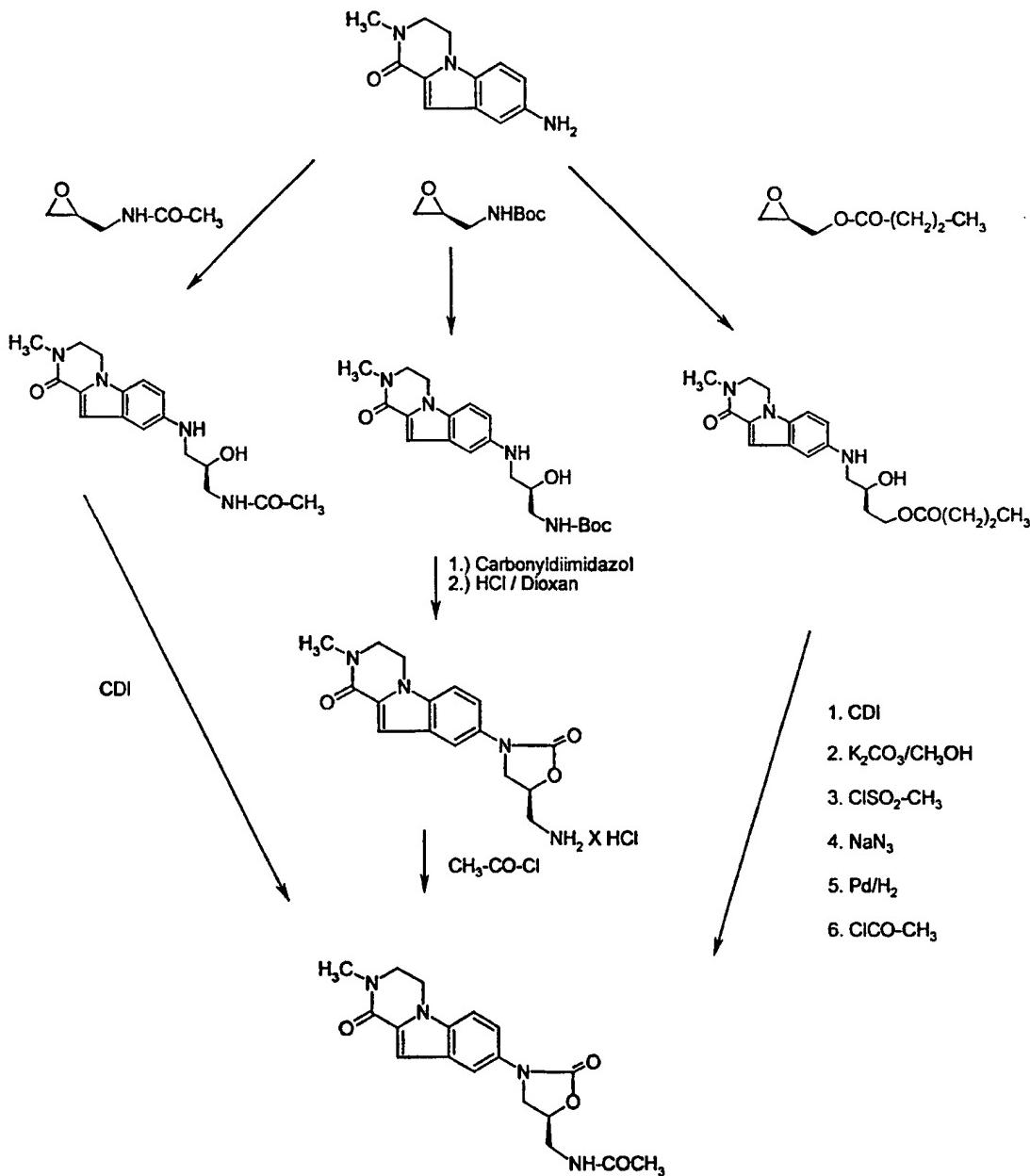
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]





[C]



5 Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptidchemie verwendeten Aminoschutzgruppen. Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlor-

ethoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, Benzoyle, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl, 4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

5

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tiere Kohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt werden.

10

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminium-hydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Red-Al) oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

15

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

20

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

25

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natrium-methanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

- 5 Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

- 10 Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

- 15 Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise Lithium-bistrimethylsilyl-amid oder n-Butyllithium.

- 20 Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C, vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

- 25 Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 30 Der Acylierungsschritt im Verfahren [B] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran

oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

5 Die Reduktionen im Verfahren [B] erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium 10 auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion der Azide im Verfahren [B] erfolgt mit  $(CH_3O)_3P$  und Salzsäure.

20 Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter 25 den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Diethylenglycoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

30

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß mit Carbonyldiimidazol (CDI).

- 5      Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofuran.
- 10     Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

- 15     Als Katalysator für das Verfahren [C ] eignet sich im Rahmen der Erfindung Kieselgel.

- 20     Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.
- 25

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen, ebenfalls nach üblichen Methoden, abspaltet und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren [vgl. D. R. Shridhar et al. SYNTHESIS 1982, 986 - 987; Comprehensive Heterocyclic Chemistry Volume 4, 348-372 (1984); Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band, E6b2 915 - 1236, (1994)] hergestellt werden.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III), (IV) und (VII) sind größtenteils neu und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) und (VI) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) - (If) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

20 Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

25 Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der MHK-Wert ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

30

**MHK-Werte ( $\mu\text{g/ml}$ ):**

Bsp.-Nr.	S. aureus 133	M. smegmatis DSM 43465
1	1	2
5	16	>32
6	4	>32
8	8	16
10	2	1
11	1	1
12	2	2
13	8	4
14	0,25	0,5
18	0,25	0,25
19	0,25	0,25
20	0,25	0,25
21	4	4
22	32	8
24	16	8
25	<0,25	0,25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic),  
5 (Id) (Ie) und (If) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum,  
speziell gegen gram-positive Keime und einige gram-negative Bakterien sowie  
Mycobacterien, Corynebakterien, Haemophilus influenzae und anaerobe Keime auf.  
Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirk-  
stoffe in der Human- und Tiermedizin.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikro-  
organismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime, gram-negative

Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

- 5      Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.
- 10     Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 15     Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.
- 20     Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse, vorhanden sein.
- 25     Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
- 30     Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmenge von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzeldosis enthält den oder die

erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des  
5 Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen  
Antibiotika kombiniert werden.

Anhang zum experimentellen TeilListe der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

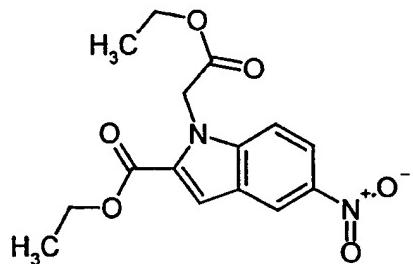
- 5      I      Dichlormethan : Methanol  
II     Toluol : Ethylacetat  
III    Acetonitril : Wasser  
IV    Ethylacetat  
V    Petrolether : Ethylacetat  
10   VI   CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CH<sub>3</sub>OH : NH<sub>3(aq)</sub>

Abkürzungen:

- 15    Z      Benzyloxycarbonyl  
Boc   tert.Butoxycarbonyl  
DMF   Dimethylformamid  
Ph      Phenyl  
Me      Methyl  
20   THF   Tetrahydrofuran  
CDI   Carbonyldiimidazol  
DCE   Dichlorethan

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

5      5-Nitro-indol-1,2-dicarbonsäureethylester



Unter Argon werden 5,65 g (0,235 mol) Natriumhydrid in 1000 ml abs.THF gelöst.  
 Man kühlt auf 5°C ab und gibt portionsweise 50 g (0,214 mol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäureethylester zu. Es wird 30 min bei 5°C nachgerührt, dann die Kühlung  
 10 entfernt und der Ansatz 1h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend werden 42,9 g (0,257 mmol) Ethylbromacetat zugesetzt und der Ansatz bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: ((Kieselgel)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

Nach Rühren über Nacht ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird vorsichtig mit 200 ml Wasser und mit 500 ml 10%iger Citronensäure versetzt. Es wird eingedampft und der entstehende Rückstand in Wasser suspendiert. Man röhrt aus und saugt das Produkt ab. Es wird gut mit Wasser gewaschen und dann im Umluftschränk getrocknet.

15      Ausbeute 63,7 g (92,9 %)  
 20       $R_f$ : 0.54 / Dichlormethan  
 MS (DCI) 338 ( $\text{M}+\text{NH}_4^+$ )

**Beispiel II****5-Nitro-indol-1,2-dicarbonsäure**

5     63 g (0,197 mol) der Verbindung aus Beispiel I werden in 1000 ml THF gelöst. Man gibt 0,5 l 2N NaOH zu und erhitzt auf 60°C. DC-Kontrolle: ((CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (für Startmaterial) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH/HCOOH = 100/10/8). Nach Rühren über Nacht ist die Spaltung komplett. Der Ansatz wird abgekühlt und mit 6N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Es wird am Rotationsverdampfer vom THF befreit und der Rückstand mit Wasser versetzt und nachgerührt. Beim Abkühlen fällt das Produkt aus. Es wird abgesaugt und der Rückstand mit wenig kaltem Wasser neutral gewaschen. Das Produkt wird im Umlaufschrank bei 75°C getrocknet.

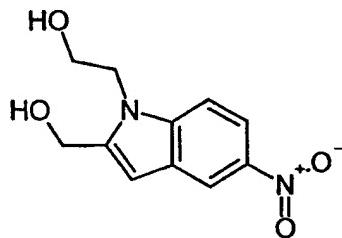
10

Ausbeute: 54,97 g (93,6 %)

MS (ESI) 265 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

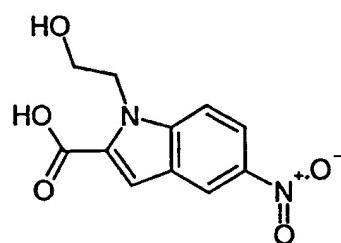
**Beispiel III und Beispiel IV**

1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol (Beispiel III) und 1-(2-Hydroxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure (Beispiel IV)



5

(Beispiel III)



(Beispiel IV)

10

Unter Argon werden 54 g (0,204 mol) der Verbindung aus Beispiel II in 1200 ml THF gelöst. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 820 ml BH<sub>3</sub>-THF Komplex (1 M in THF) über einen Tropftrichter zu. Es wird 30 min bei 0°C nachgerührt, dann auf RT gebracht und bei Raumtemperatur weiter nachgerührt. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach Röhren über Nacht ist kein Startmaterial mehr nachweisbar, laut HPLC aber noch 18% der Monocarbonsäure. Es werden nochmals 100 ml BH<sub>3</sub>-THF Komplex (1 M in THF) zugesetzt; trotzdem ist keine weitere Reduktion erkennbar. Der Ansatz wird unter Eiskühlung vorsichtig mit 2N NaOH versetzt, bis keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist (pH = 8-9). Es wird mit 200 ml Wasser versetzt und am Rotationsverdampfer vom THF befreit. Man gibt nochmals 800 ml Wasser zu und stellt mit 6N HCl auf pH = 2. Das ausfallende Produkt wird nachgerührt und dann abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und dann im Umluftschränk bei 70°C getrocknet. Laut HPLC Gemisch aus 1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol und 1-(2-Hydroxyethyl)-5-Nitro-indol-2-carbonsäure im Verhältnis = 85/15. Das abgesaugte Produkt wird in 3000 ml Essigester aufgenommen und jeweils mit 300 ml 2N NaOH extrahiert (10 mal). Die org. Phase wird 1x mit Wasser und 1x mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und dann einrotiert und im HV getrocknet. Man erhält 21,8 g (44%) 1-(2-Hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol.

25

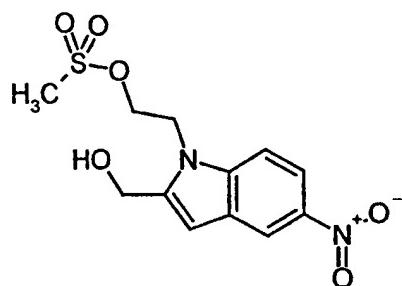
MS (DCI) 254 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

Die basischen Extrakte werden unter Eiskühlung auf pH 2 gestellt. Es wird nachgerührt und dann vom ausgefallenen Produkt abgesaugt und im Umluftschränk getrocknet. Man erhält so 3,15 g (4,9%) 1-(2-Hydroxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure in einer Reinheit von 80%.

- 5 MS (ESI-negativ) 249 (M-H)<sup>-</sup>

### Beispiel V

#### 1-(2-Methansulfonyl-ethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitro-indol



10

Unter Argon werden 3 g (12,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel III in 45 ml Pyridin gelöst. Man kühlt auf 0°C ab und gibt langsam 1,454 g (12,7 mmol) Methansulfonsäurechlorid zu. Es fällt ein Niederschlag aus. Es wird bei 0°C nachgerührt. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz setzt sich sehr langsam um, nach 6 h ist immer noch Startmaterial erkennbar. Es werden daher nochmals 0,435 g Methansulfonsäurechlorid zugesetzt und weiter bei Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird am Rotationsverampfer vom Pyridin befreit.

15

Rohausbeute: 1,6 g braunes Öl

20

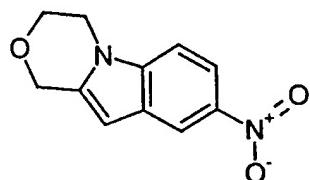
Die Rohausbeute wird über eine Kieselgelsäule gereinigt; Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/2. Man erhält neben dem Produkt auch 0,83 g Startmaterial.

Ausbeute 0,42 g (10,5 %)

R<sub>f</sub>: 0,36 / (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

**Beispiel VI**

## 8-Nitro-3,4-dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol

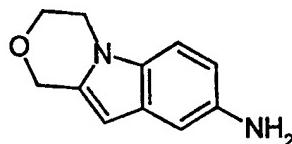


- 5 Unter Argon werden 60 mg (1,5 mmol) Natriumhydrid in 10 ml THF suspendiert auf 0°C abgekühlt. Es wird eine Lösung von 470 mg (1,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 10 ml THF zugegeben und der Ansatz langsam auf Raumtemperatur gebracht und nachgerührt. DC-Kontrolle: ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/5$ ). Nach 6h ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird mit ges. NaCl-Lsg. versetzt und 3x  
10 mit je 200 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 1x mit ges. NaCl-Lsg. nachgewaschen und dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Man engt ein und trocknet am HV.

Ausbeute 505 mg (Rohprodukt)

15 **Beispiel VII**

## 8-Amino-3,4-dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol



- Unter Argon werden 350 mg (1,05 mmol) des Rohproduktes der Verbindung aus  
20 Beispiel VI in 15 ml THF gelöst. Man gibt zwei Spatelspitzen Raney-Nickel zu und addiert unter Rühren langsam 0,31 ml (1,58 mmol) einer 25 %igen wässrigen Hydrazinhydratlösung (starke Gasentwicklung). Der Ansatz wird bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/5$ ). Nach 15 min ist keine Gasentwicklung mehr erkennbar. Laut DC hat sich der Ansatz zum gewünschten

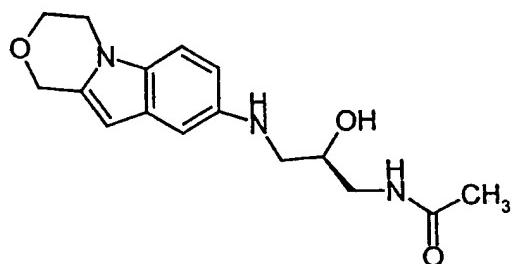
Produkt umgesetzt. Es wird vom Raney-Nickel abgetrennt, mehrmals nachgewaschen und die Lösung zur Trockene eingedampft.

Rohausbeute: 202 mg

- 5 Die Rohausbeute wird über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH=100/4) Geeignete Fraktionen werden eingedampft und am Hochvakuum getrocknet.  
Ausbeute 129,4 mg (65,4 %)  
R<sub>f</sub>: 0.52 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)
- 10 MS (DCI) 189 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel VIII

- (2R)-3-(3,4-Dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid  
15



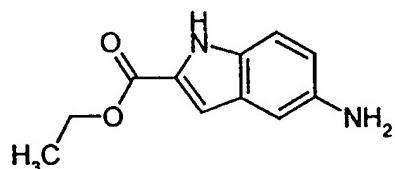
140 mg (0,744 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst. Man gibt 73 mg (0,632 mmol) (2S)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid in 5.0 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zu und gibt in die dunkle Lösung 3.0 g Kieselgel. Es wird bis zur Trockene eingedampft und der entstehende Rückstand bei Raumtemperatur 48 h stehen gelassen. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz wird auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/7.5 eluiert. Geeignete Fraktionen werden eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Neben 66 mg Startmaterial erhält man das gewünschte Produkt.

- 25 Ausbeute 78,8 mg (41,1 %)  
R<sub>f</sub>: 0.45 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 304 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel IX

5        5-Amino-indol-2-carbonsäureethylester



10 g (42,7 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäureethylester werden in 500 ml Methanol und 300 ml THF gelöst. Man gibt 1 g Palladium/Kohle (10%) zu und beschickt mit Wasserstoff. Verbrauch: 3200 ml. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach 2h ist keine Wasserstoffaufnahme mehr erkennbar, laut DC hat sich der Ansatz umgesetzt. Es wird über Kieselgur abfiltriert und mit Methanol nachgewaschen. Man rotiert ein und versetzt den entstehenden Rückstand mit Diethylether. Es wird ausgerührt und dann abgesaugt. Der Feststoff wird im HV getrocknet.

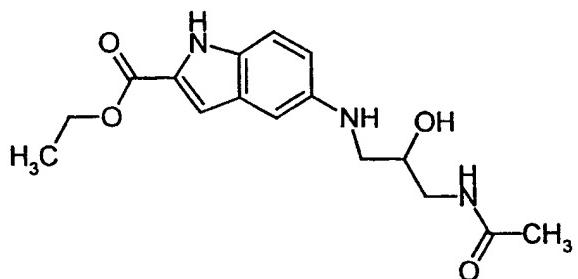
15        Ausbeute 7,5 g (86%)

R<sub>f</sub>: 0.5 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 205 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel X**

(2R,S)-3-(2-Ethoxycarbonyl-indol-5-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



5. Analog der Vorschrift des Beispiels VIII erhält man aus 10 g (49 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 4,8 g (42 mmol) (2S,R)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid das Zielprodukt als Racemat.

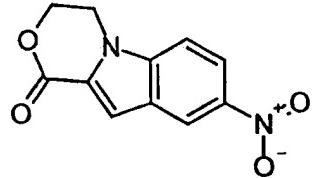
Ausbeute: 4,06 g (24%)

MS (ESI) 320 (M+H)<sup>+</sup>

10

**Beispiel XI**

3,4-Dihydro-8-nitro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-1-on



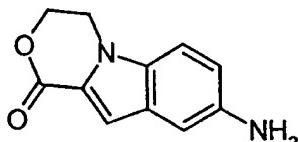
- 15 3,1 g der Verbindung aus Beispiel IV werden in 100 ml Toluol suspendiert, mit 0,68 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider gekocht. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Nach Rühren über Nacht ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird mit Methylenchlorid in Lösung gebracht, auf Kieselgur aufgezogen und über eine Kieselgelsäule gereinigt (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/2). Geeignete Fraktionen werden eingedampft und am HV getrocknet. Man erhält 2,14 g (91,5%) des gewünschten Produkts.

20 R<sub>f</sub>: 0.8 (100:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (ESI) 233 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XII**

3,4-Dihydro-8-amino-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-1-on



5

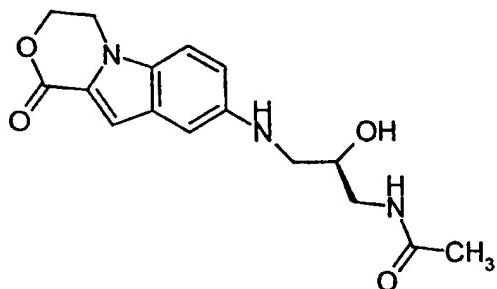
Unter Argon wird 1 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI in 150 ml THF gelöst. Man gibt eine Spatelspitze Raney-Nickel zu. Unter Rühren wird langsam mit 1,26 ml (6,46 mmol) einer 25%igen Hydrazinhydratlösung in Wasser versetzt (starke Gasentwicklung) und bei Raumtemperatur nachgerührt. DC-Kontrolle: Kieselgel/Essigester pur). Nach 1h ist keine Gasentwicklung mehr erkennbar. Der Ansatz wird vom THF abdekantiert. Der Rückstand wird 5x mit THF ausgerührt und jeweils dekantiert. Die vereinigten THF-Fraktionen werden über Kieselgur filtriert und dann zur Trockne eingedampft. Der entstehende Rückstand wird mit Diethylether versetzt, kurz ausgerührt und dann abgesaugt. Man trocknet im HV. Rohausbeute: 728,6 mg gelber Feststoff, der ohne weitere Behandlung für die Folgereaktionen eingesetzt wird.

10

15

**Beispiel XIII**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



5

240 mg der Verbindung aus Beispiel XII und 171 mg (2S)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid werden in 10 ml Methylenchlorid gelöst. Man gibt 5 g Kieselgel (40-63 µm) zu und rotiert den Ansatz bis zur Trockene ein. Der Ansatz wird 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. DC-Kontrolle: (Kieselgel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 100/5). Der Ansatz wird auf 100 g Kieselgel gegeben und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH=100/7,5 eluiert. Man erhält 76,1 mg des Zielprodukts.

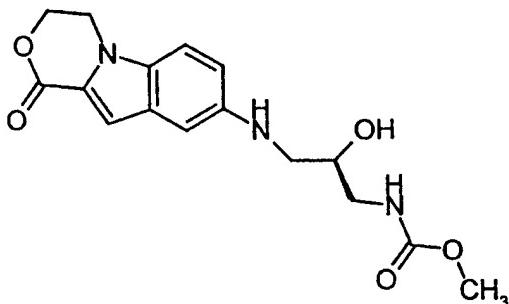
10

R<sub>f</sub>: 0.11 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (DCI) 318 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XIV**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-carbaminsäuremethylester



5

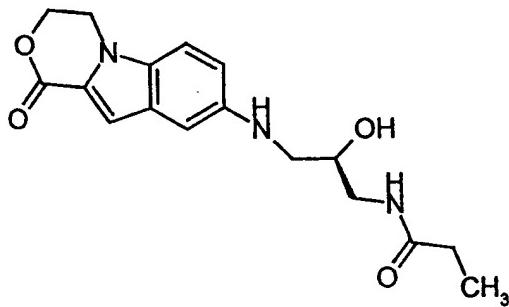
Analog der Vorschrift des Beispiels XIII erhält man aus 240 mg der Verbindung des Beispiels XII und 173 mg (2S)-2,3-Epoxy-propyl-carbaminsäuremethylester 359 mg des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.23 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

10 MS (DCI) 334 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XV**

(5R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-  
15 propionamid



15

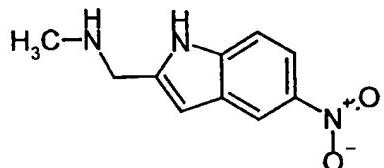
Analog der Vorschrift des Beispiels XIII erhält man aus 240 mg der Verbindung des Beispiels XII und 204 mg (2S)-2,3-Epoxy-propyl-propionamid 182 mg des Zielprodukts.

20 R<sub>f</sub>: 0.18 (100/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (DCI) 332 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XVI**

5        2-Methylaminomethyl-5-nitro-indol



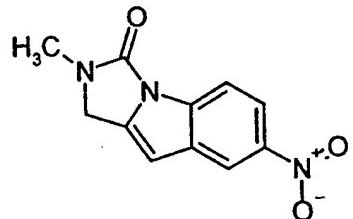
6.1 g (27.8 mmol) der Verbindung des Beispiels XXVI in 120 ml THF werden mit 7.92 ml (83.5 mmol) einer 1 M Lösung von Boran-Dimethylsulfid in THF versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 2 h werden nochmals 2.6 ml der 1 M Boran-Dimethylsulfid-Lösung in THF zugegeben und weitere 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 Kühlung wird mit 230 ml 6 M HCl versetzt, 2 h auf 80°C erhitzt, abgekühlt, mit 500 ml 3N NaOH alkalisch gestellt, 5mal mit EE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 50:1). Man erhält 1.3 g der Titelverbindung als hellgelbes Öl.

15        MS (ESI): 206 (M+H)

**Beispiel XVII**

20

1,2-Dihydro-2-methyl-7-nitro-imidazo[1,5-a]indol-3-on



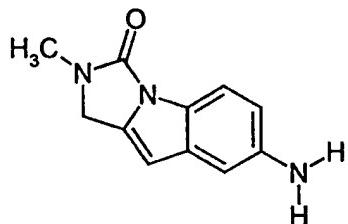
210 mg ( 1.02 mmol) der Verbindung des Beispiels XVI in 100 ml DMF werden auf 100-110 °C erhitzt und über 40 min portionsweise mit 249 mg (1.53 mmol) Car-

bonyldiimidazol in 8 ml DMF versetzt. Man erhitzt insgesamt für 3 h, stellt nach Abkühlen mit 1 M HCl sauer und extrahiert 5mal mit EE. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $MgSO_4$ ), eingedampft und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100:1). Man erhält 132 mg der Titelverbindung.

5

MS (ESI): 232 ( $M+H$ )**Beispiel XVIII**

10 7-Amino-1,2-dihydro-2-methyl-imidazo[1,5-a]indol-3-on



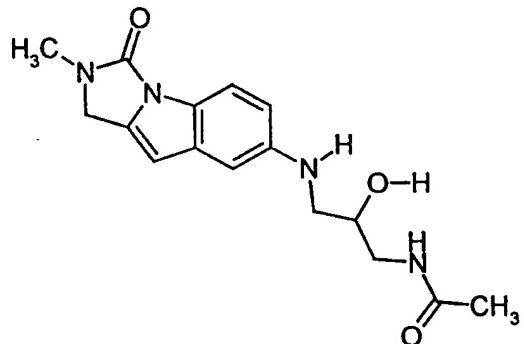
135 mg (0.58 mmol) der Verbindung des Beispiels XVII und 152 mg (2.34 mmol) Ammoniumformiat werden in 30 ml Ethanol mit 150 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und 15 min unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat einrotiert und der Rückstand mit 1 M Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und 3mal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $MgSO_4$ ) und eingedampft. Man erhält 94 mg des Amins der Titelverbindung.

15

MS (ESI): 202

**Beispiel XIX**

(2R,S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-imidazo[1,5-a]indol-7-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



5

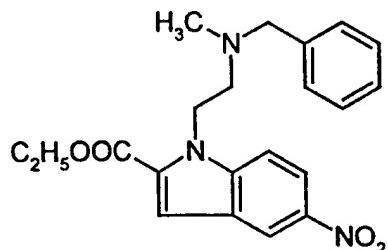
Analog der Vorschrift des Beispiels VIII erhält man aus der Verbindung des Beispiels XVIII und (2S,R)-2,3-Epoxy-propyl-acetamid das Zielprodukt als Racemat.

Ausbeute: 67%

10 MS (ESI): 317 (M+H)

**Beispiel XX**

1-(N,N-Benzyl-methyl-2-aminoethyl)-5-nitroindol-2-carbonsäureethylester



15

20 g (0,854 mol) 5-Nitroindol-2-carbonsäureethylester werden in 800 ml Dimethylformamid vorgelegt und 18,9 g (0,859 mol) N-(2-Chlorethyl)-methyl-benzylamin Hydrochlorid zugesetzt. Anschließend werden langsam 7,49 g (1,95 mol) Natriumhydrid (60%) zugegeben und eine Stunde zum Rückfluß erhitzt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit

20

Dichlormethan extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) chromatographiert.

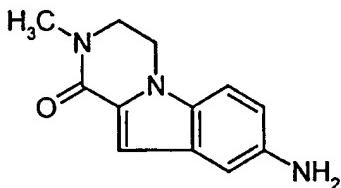
Ausbeute: 17,6 g (54% d.Th.)

Schmp.: 113-115°C

5 R<sub>f</sub> (I, 100:4): 0,71

### Beispiel XXI

8-Amino-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



10

45,9 g (0,12 mol) der Verbindung des Beispiels XX werden in 850 ml Ethanol und 46 ml Wasser mit 10,53 g Palladiumhydroxid bei 60°C und 50 bar hydriert. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und die Lösemittel einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) chromatographiert.

15

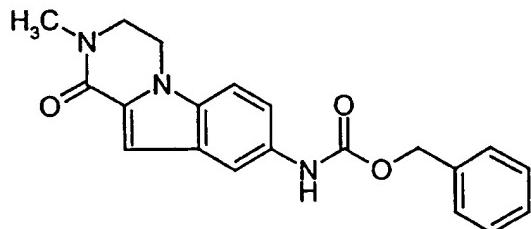
Ausbeute: 16,37 g (63% d.Th.)

Schmp.: 240-244°C

R<sub>f</sub> (I, 100:4): 0,36

**Beispiel XXII**

8-(Benzylloxycarbonylamino)-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



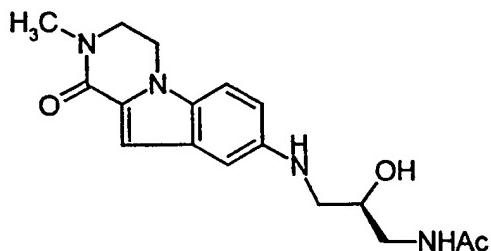
- 5     5,56 g (25,8 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI werden in 53 ml Wasser, 44 ml THF und 53 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung vorgelegt. Bei 0°C werden 4,14 ml Chlorameisensäurebenzylester zugetropft und 30 Minuten nachgerührt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:3) chromatographiert.
- 10    Ausbeute: 7,55 g (83% d.Th.)

Schmp.: 213°C

R<sub>f</sub> (I, 9:1): 0,68

15    **Beispiel XXIII**

(2R)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



- 20    1,08 g (5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI und 0,69 g (5,99 mmol) (R)-2,3-Epoxypropyl-1-acetamid werden in 100 ml Chloroform mit 12,5 g Kieselgel zwei Tage unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird einrotiert und das Produkt durch

Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) gereinigt.

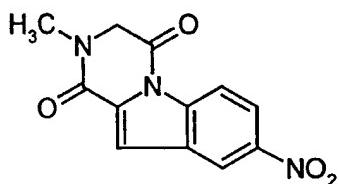
Ausbeute: 0,665 g (40% d.Th.)

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,21

5

#### Beispiel XXIV

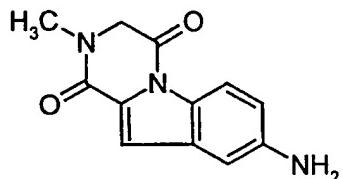
2,3-Dihydro-2-methyl-8-nitro-pyrazino[1,2-a]indol-1,4-dion



- 10      1 g (4,874 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure werden mit 12 ml Thionylchlorid in 40 ml THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Methyl-tert.butylether versetzt und erneut einrotiert. Anschließend wird zur Lösung von 0,76 g (4,95 mmol) Sarcosinethylester Hydrochlorid und 1 g (10 mmol) Triethylamin in 20 ml Dichlormethan bei 0°C die Suspension des oben erhaltenen Säurechlorids in 40 ml Dichlormethan gegeben. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird eine Stunde nachgerührt. Der Ansatz wird mit Wasser versetzt, gründlich mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1) chromatographiert.
- 15      Ausbeute: 0,697 g (55% d.Th.)
- 20      Schmp.: 248-249°C
- R<sub>f</sub> (I, 50:1): 0,24

**Beispiel XXV**

8-Amino-2,3-dihydro-2-methyl-pyrazino[1,2-a]indol-1,4-dion



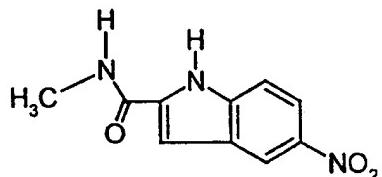
5        0,50 g (1,93 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIV werden mit 0,48 g (7,7 mmol) Ammoniumformiat und 80 mg Pd/C (10%) in 30 ml Ethanol 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und gut mit DMF nachgewaschen. Die Lösemittel werden im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 346 mg (78% d.Th.)

10       $R_f$  (I, 20:1): 0,29

**Beispiel XXVI**

5-Nitro-indol-2-carbonsäuremethylamid



15      8,30 g (40,3 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure werden mit 90 ml Thionylchlorid in 350 ml THF zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Methyl-tert.butylether versetzt und erneut einrotiert. Der Rückstand wird in 250 ml THF aufgenommen und bei 0°C 44,3 ml einer 2 M Methylamin-Lösung in THF zugetropft. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird unter DC-Kontrolle bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 20     chromatographiert.  
25     (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 50:1 -> 20:1 -> 10:1)

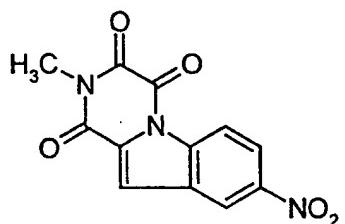
Ausbeute: 6,63 g (75% d.Th.)

Schmp.: >310°C

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,46

5      Beispiel XXVII

2-Methyl-8-nitro-pyrazino[1,2-a]indol-1,3,4-trion

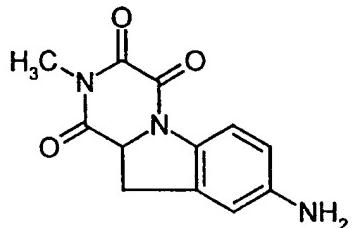


3,48 g (15,0 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVI werden unter Argon in 80 ml  
10 Pyridin und 80 ml Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung aus 8,69 g  
(63 mmol) Ethylchloroformylformiat in 80 ml Dichlormethan zugetropft. Unter  
Erwärmung auf Raumtemperatur wird über Nacht nachgerührt. Alle flüchtigen  
Komponenten werden im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und  
gründlich mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natrium-  
15 sulfat getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 4,2 g (96% d.Th.)

Schmp.: 281 - 286°C

R<sub>f</sub> (I, 20:1): 0,31

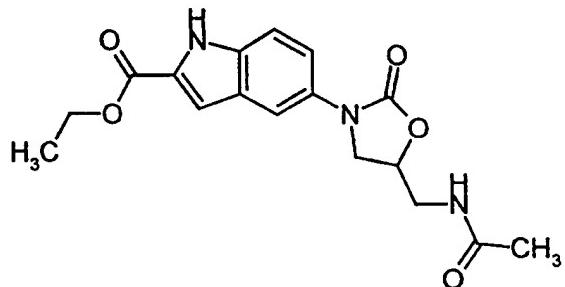
**Beispiel XXVIII****8-Amino-2-methyl-pyrazino[1,2-a]indol-1,3,4-trion**

- 5      200 mg (0,73 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVII werden mit 180 mg (2,9 mmol) Ammoniumformiat und 30 mg Pd/C (10%) in 15 ml Ethanol 90 Minuten unter Rückfluß gekocht. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und gut mit DMF nachgewaschen. Die Lösemittel werden einrotiert, der Rückstand mit Wasser versetzt, mit konzentrierter Ammoniaklösung der pH-Wert auf 8 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert.
- 10     Ausbeute: 58 mg

Schmp.: &gt;320°C

R<sub>f</sub> (I, 20:1): 0,42

15

**Beispiel XXIX****(SR,S)-3-(2-Ethoxycarbonyl-indol-5-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon**

- 20     Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 4 g (10 mmol) der Verbindung aus Beispiel X und 2,44 g (15 mmol) CDI das gewünschte Produkt.

Ausbeute: 3 g (85%)

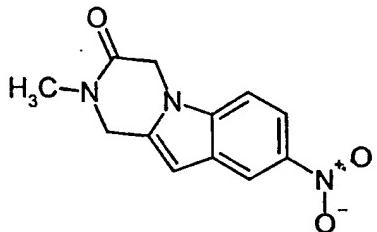
R<sub>f</sub>: 0.22 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH=100 : 5)

MS (ESI) 346 (M+H)

**Beispiel XXX**

5

1,2-Dihydro-2-methyl-8-nitro-4H-pyrazino[1,2-a]indol-3-on



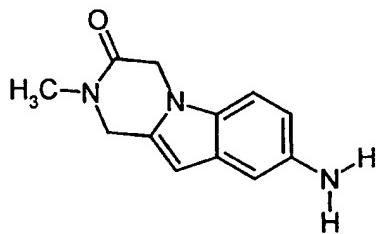
460 mg (2.24 mmol) der Verbindung des Beispiels XVI in 10 ml Dichlormethan werden mit 1.24 ml (9 mmol) Triethylamin und anschließend mit 434 mg (2.47 mmol)  
10 Chloressigsäureanhydrid versetzt. Es wird 30 min bei Raumtemperatur nachgerührt, zwischen Wasser und Dichlormethan verteilt, von unlöslichem abfiltriert, die wässrige Phase mit Dichlormethan gewaschen und die vereinigten Phasen eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Metanol 100:1). Man erhält 210 mg des Chloracetamides. 200 mg  
15 (0.71 mmol) dieser Zwischenverbindung werden in 30 ml Aceton nach Zugabe von 5g Kaliumcarbonatpulver über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert, engt das Filtrat ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Dichlormethan/Methanol 100/0.5). Es werden 89 mg der Zielverbindung erhalten.

MS (DCI): 263 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>

20

**Beispiel XXXI**

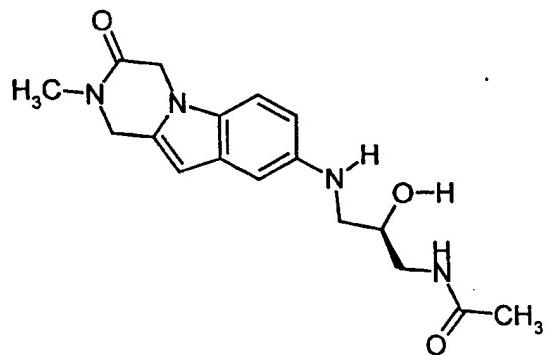
8-Amino-1,2-dihydro-2-methyl-4H-pyrazino[1,2-a]indol-3-on



- 5        89 mg (0.36 mmol) der Verbindung des Beispiels XXX und 94 mg (1.45 mmol) Ammoniumformiat werden in 10 ml Ethanol mit 200 mg 10% Palladium auf Aktivkohle versetzt und 5 min unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wird abfiltriert, gut mit Ethanol gewaschen, das Filtrat einrotiert und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 65 mg des Amins.
- 10      MS (DCI): 216 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XXXII**

- 15      (2R)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propylacetamid



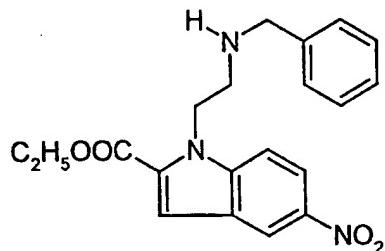
Analog zur Vorschrift des Beispiels XIII erhält man das Zielprodukt.

Ausbeute: 33 %

MS (ESI): 331 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel XXXIII**

1-(N-Benzyl-2-aminoethyl)-5-nitroindol-2-carbonsäureethylester



- 5 Analog der Vorschrift des Beispiel XX erhält man bei der Umsetzung mit 2-Chlorethylbenzylamin die Titelverbindung.

Ausbeute: 57% d.Th.

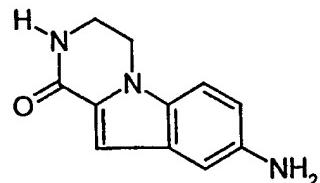
Schmp.: 122°C

R<sub>f</sub> (Dichlormethan): 0,57

10

**Beispiel XXXIV**

8-Amino-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



- 15 Analog der Vorschrift des Beispiel XXI erhält man bei der Umsetzung der Verbindung XXXIII die Titelverbindung.

Ausbeute: 55% d.Th.

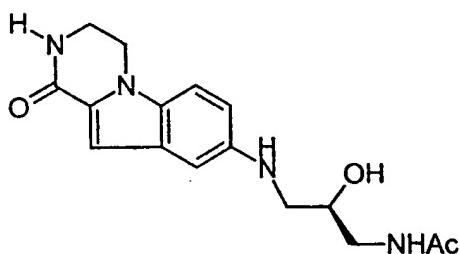
Schmp.: 259°C

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,35

20

**Beispiel XXXV**

(2R)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



5

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXXIV die Titelverbindung erhalten.

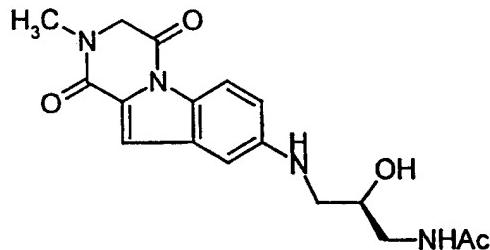
Ausbeute: 67% d.Th.

$R_f$  (I, 5:1): 0,3

10

**Beispiel XXXVI**

(2R)-3-(2,3-Dihydro-1,4-dioxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



15

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXV die Titelverbindung erhalten.

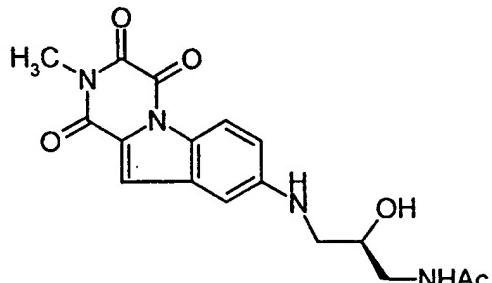
Ausbeute: 31% d.Th.

$R_f$  (I, 10:1): 0,23

20

**Beispiel XXXVII**

(2R)-3-(1,3,4-Trioxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)amino-2-hydroxy-propyl-acetamid



5

In Analogie zum Beispiel XXIII wird bei der Reaktion der Verbindung aus Beispiel XXVIII die Titelverbindung erhalten.

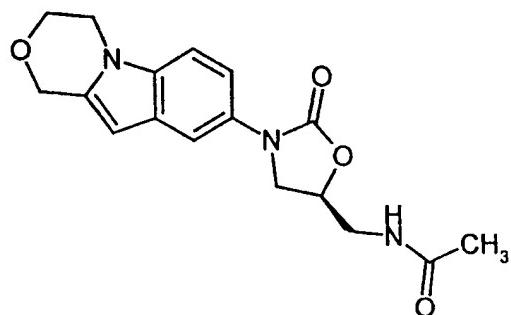
Ausbeute: 6% d.Th.

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,33

10

**Herstellungsbeispiele****Beispiel 1**

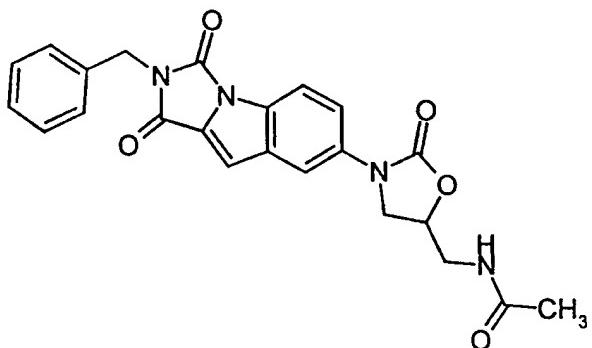
- 5 (5S)-3-(3,4-Dihydro-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidi-  
non



Unter Argon werden 73,7 mg (0,243 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII in 3 ml THF gelöst. Man gibt 79 mg (0,486 mmol) CDI zu, erhitzt zum Rückfluß und läßt  
 10 über Nacht nachröhren. DC-Kontrolle: ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 10/1$ ). Es werden nochmals 39 mg (0,243 mmol) CDI zugesetzt und 6 h nachgerührt. Der Ansatz wird abgekühlt, zur Trockene eingedampft und über eine Kieselgelsäule gereinigt. Laufmittel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}=100:7.5$ . Geeignete Fraktionen werden vereinigt und eingedampft. Es wird am HV getrocknet.  
 15 Ausbeute 60,3 mg (75,4 %)  
 $R_f: 0.55$  (10/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ )  
 MS (ESI) 330 ( $M+H$ )

**Beispiel 2**

- 20 (5R,S)-3-(2-Benzyl-imidazo[1,5-a]indol-1,3-dion-7-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



- Unter Argon werden 20 mg (0,058 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIX 16 mg (0,116 mmol) Benzylisocyanat und 5,9 mg (0,058 mmol) Triethylamin zusammengegeben und auf 80°C erhitzt. Bei dieser Temperatur wird unter DC-Kontrolle nachgeführt. DC-Kontrolle: (Kieselgel  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 100/5$ ). Nach 1.5 h ist kein Startmaterial mehr erkennbar. Der Ansatz wird abgekühlt und mit 1 ml Methylenechlorid in Lösung gebracht. Die Lösung wird auf 2 DC-Kieselgelplatten (10 x 20 cm) aufgetragen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  eluiert. Man erhält 3,9 mg (15,5 %) der gewünschten Verbindung.
- 10       $R_f$ : 0.19 (100/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ )  
MS (ESI) 433 ( $M+H$ )

Analog zu der Vorschrift des Beispiels 2 werden die in Tabelle 1 genannten Verbindungen hergestellt:

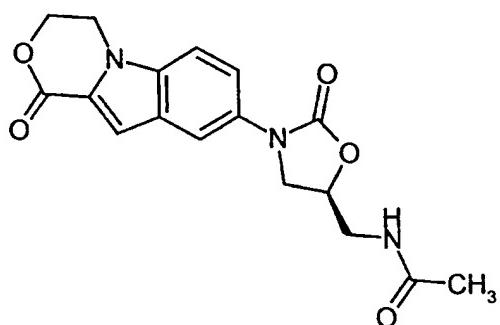
Tabelle 1

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> Lauf-mittel (VII)	Aus-beute	Herstell-menge	MS	MW
3		0.19 / 100:5	15,5	3.9 mg	ESI 433	432,44
4		0.26 / 100:5	5,6	1.5 mg	ESI 463	462,47
5		0.41 / 100:5	34,3	7.6 mg	ESI 383	382,38
6		0.41 / 100:5	20,4	4.7 mg	ESI 421	398,42

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> Laufmittel (VII)	Ausbeute	Herstellmenge	MS	MW
7		0.41 / 100:5	36,6	9.00 mg	ESI 425	424,46
8		0.37 / 100:5	34	7.3 mg	ESI 371	370.37
9		0,59 / 100:5	10,2	2,2 mg	ESI 373	372,41

Beispiel 10

5 (5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



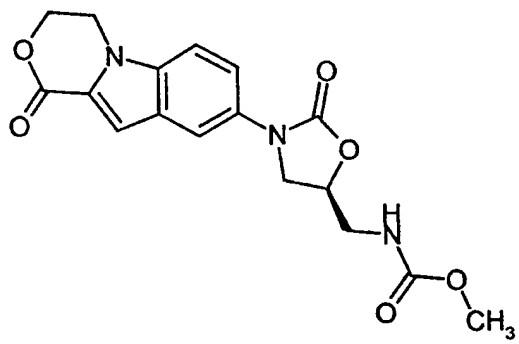
Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 76 mg der Verbindung des Beispiels XIII und 58 mg CDI in 10 ml THF 26 mg (31%) des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.42 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

5 MS (ESI) 344 (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 11

(5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-carbomethoxymethyl-  
10 2-oxazolidinon



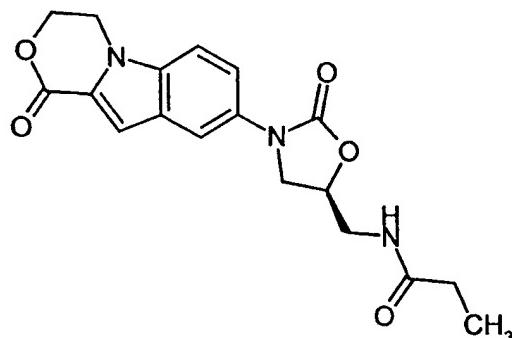
Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 350 mg der Verbindung des Beispiels XIV und 255 mg CDI in 10 ml THF 53 mg (14%) des Zielprodukts.

R<sub>f</sub>: 0.34 (Essigester)

15 MS (ESI) 360 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 12**

(5S)-3-(3,4-Dihydro-1-oxo-{1,4}oxazino[4,3-a]indol-8-yl)-5-propionaminomethyl-2-oxazolidinon



5

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus 180 mg der Verbindung des Beispiels XV und 132 mg CDI in 10 ml THF 11,7 mg (6%) des Zielprodukts.

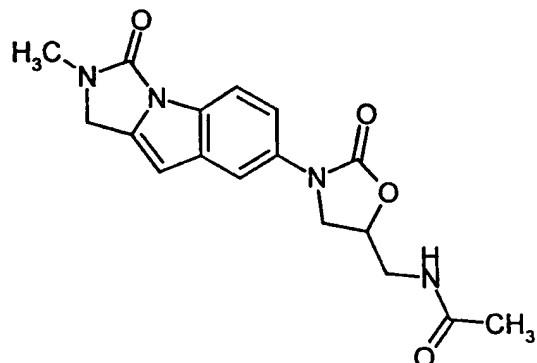
R<sub>f</sub>:0.51 (10/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH)

MS (DCI) 358 (M+H)<sup>+</sup>

10

**Beispiel 13**

(5R,S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-imidazo[1,5-a]indol-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



15

Analog der Vorschrift des Beispiels 1 erhält man aus der Verbindung des Beispiels XIX und CDI die Titelverbindung.

Ausbeute: 27 %

MS (ESI): 343 (M+H)

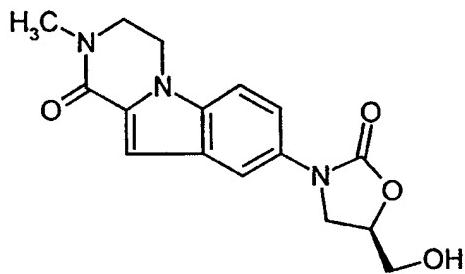
R<sub>f</sub>: 0.46 (Dichlormethan/Methanol 10 :1)

**Beispiel 14**

5

**Methode A**

3,4-Dihydro-8-[5-(R)-(hydroxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



- 10      6,1 g (17,46 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 78 ml THF p.a. bei -78°C vorgelegt. Es werden 7 ml (17,5 mmol) 2,5 M n-Butyllithium in Hexan zugeropf, indem zunächst 1/3 der Menge zugegeben wird, und die restlichen 2/3 zusammen mit 2,5 ml (17,5 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zugegeben werden. Es wird über Nacht unter Erwärmung auf Raumtemperatur nachgerührt. Der Ansatz wird mit 15      87 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Der Niederschlag wird abgetrennt und die organische Phase einrotiert. Die vereinigten Rohprodukte werden in Methanol mit 2 g Cäsiumpcarbonat unter DC-Kontrolle Rückfluß gekocht. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan:Methanol 100:5) chromatographiert.
- 20      Ausbeute: 2,85 g (52% d.Th.)  
Schmp.: 263°C  
R<sub>f</sub> (I, 100:5): 0,19

**Beispiel 14****Methode B**

7,74 g (88 mmol) tert.-Amylalkohol werden unter Argon in 10 ml Hexan gelöst und  
 5 bei –30 bis –20°C 23,5 ml (59 mmol) 2,5 M Butyllithiumlösung in Hexan zugetropft.  
 Die entstandene Lösung wird zur bei 0°C rührenden Lösung von 9,5 g (27,2 mmol)  
 der Verbindung aus Beispiel XII in 40 ml Dimethylacetamid getropft und  
 15 Minuten nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C 4,9 g (34 mmol) (R)-  
 Glycidylbutyrat zugetropft. Unter Erwärmung auf Raumtemperatur wird drei  
 10 Stunden nachgerührt und anschließend unter Eisbad-Kühlung ein Gemisch aus 84 ml  
 Wasser, 41 ml Methanol und 5,2 ml Essigsäure zugetropft. Der entstandene  
 Niederschlag wird abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet.

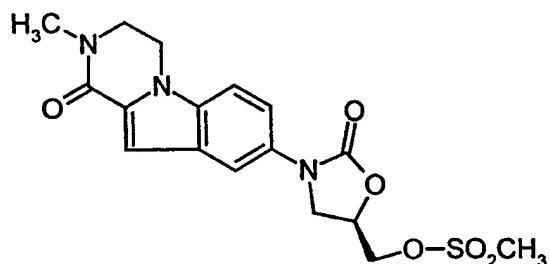
Ausbeute: 6,73 g (78 % der Theorie)

Fp.: 274-278°C

15

**Beispiel 15**

3,4-Dihydro-8-[5-(R)-(methylsulfonyloxyethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-2-methyl-  
 2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



20

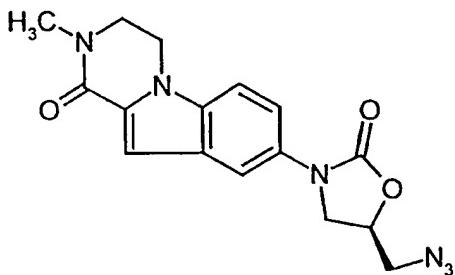
1,3 g (4,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14 werden in 70 ml Pyridin vorgelegt.  
 Es werden 0,5 ml Methansulfonsäurechlorid zugegeben und bei Raumtemperatur bis  
 zur vollständigen Umsetzung nachgerührt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben  
 und das Produkt abgesaugt.

25 Ausbeute: 720 mg (43% d.Th.)

R<sub>f</sub> (I, 9:1) = 0,6

**Beispiel 16**

5        8-[5(R)-(Azidomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on



1,6 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 werden mit 780 mg (11,9 mmol) Natriumazid in 5 ml DMF 8 Stunden auf 70°C erwärmt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben und das Produkt isoliert.

10      Ausbeute: 770 mg (56% d.Th.)

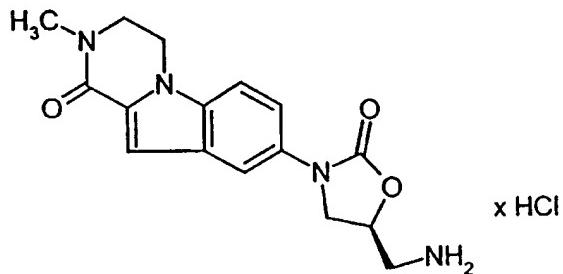
Schmp.: 175-180°C

R<sub>f</sub> (I, 9:1): 0,57

**Beispiel 17**

15

8-[5(S)-(Aminomethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl]-3,4-dihydro-2-methyl-2H-pyrazino[1,2-a]indol-1-on Hydrochlorid



20      770 mg (2,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 16 werden in 1,8 ml Ethylenglykoldimethylether und 0,316 ml Trimethylphosphit bei 100°C bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 0,452 ml 6 N Salzsäure versetzt

und erneut bis zu vollständigen Umsetzung unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand mit Methanol verrieben.

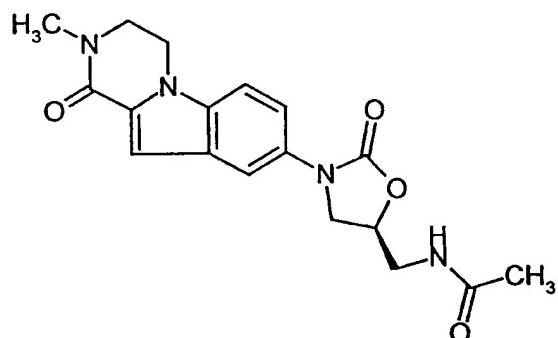
Ausbeute: 790 mg (quantitativ)

Schmp.: > 260°C

5 R<sub>f</sub> (I, 5:1): 0,11

### Beispiel 18

(5S)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)-5-acetaminome-  
10 thyl-2-oxazolidinon



#### Vorschrift A:

150 mg (0,428 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und bei 0-5°C mit 0,1 g (0,94 mmol) Triethylamin und anschließend mit 40 mg (0,449 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach einer Stunde wird der Ansatz direkt auf eine Kieselgelsäule gegeben und mit Dichlormethan /  
15 Methanol 100:4 chromatographiert. Das Produkt wird mit Essigester zur Kristallisation gebracht.

Ausbeute: 117 mg (76% d.Th.)

20 Schmp.: 243°C

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,30

#### Vorschrift B:

665 mg (2 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII und 392 mg (2,4 mmol) Carbonyldiimidazol werden in 50 ml THF drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach  
25

Zugabe von 195 mg (1,2 mmol) Carbonyldiimidazol wird nochmals 4 Stunden gekocht. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 100:4) chromatographiert.

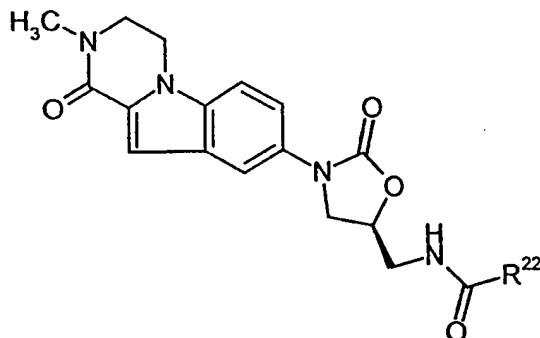
5 Ausbeute: 433 mg (63% d.Th.)

Schmp.: 241°C

R<sub>f</sub> (I, 10:1): 0,30

10 Analog der Vorschrift des Beispiels 18A werden die in der Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

**Tabelle 2**

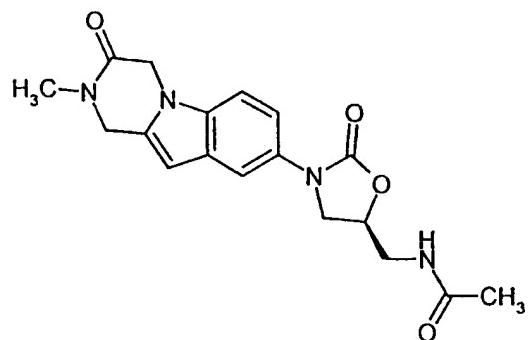


Bsp.-Nr.	R <sup>22</sup>	Ausbeute (% d.Th.)	Fp.
19	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	82	256°C
20	-OCH <sub>3</sub>	56	216°C

15

**Beispiel 21**

(5S)-3-(1,2-Dihydro-2-methyl-3-oxo-4H-pyrazino[1,2-a]indol-8-yl)-5-acetaminomethyl-2-oxazolidinon



Analog zur Vorschrift des Beispiels 1 erhält man das Zielprodukt.

Ausbeute: 31 %

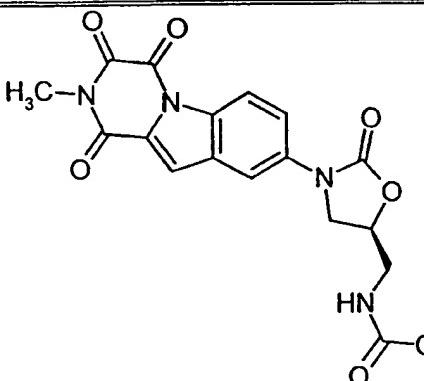
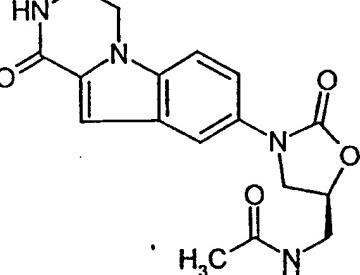
MS (DCI): 357 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 374 ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>

5.  $R_f$ : 0.56 (Dichlormethan/Methanol 10 :1)

Analog der Vorschrift des Beispiels 18 (Vorschrift B) werden die in der Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

10 Tabelle 3

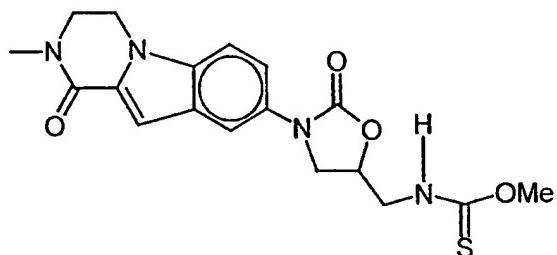
Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	${}^{\circ}R_f$
22	<p>The chemical structure of compound 22 is a complex heterocyclic compound. It features a central indole ring substituted at the 3-position with a 2-(2-methylpropyl)imidazolidin-1-one group and at the 7-position with another 2-(2-methylpropyl)imidazolidin-1-one group. The 2-position of the indole ring is also substituted with a methylamino group.</p>	17	286 (Z)	0,31 (I, 10:1)

Bsp.-Nr.	Struktur	Ausbeute (% d.Th.)	Fp. (°C)	${}^{\circ}\text{R}_f$
23		42	230 - 3	0,63 (I, 10:1)
24		28	278 (Z)	0,46 (I, 5:1)

**Beispiel 25**

(5S)-3-(3,4-Dihydro-2-methyl-1-oxo-2H-pyrazino[1,2a]indol-8-yl)-5-methoxythiocarbonylaminomethyl-2-oxazolidinon (BSP 3010, BAY 41-7307)

5

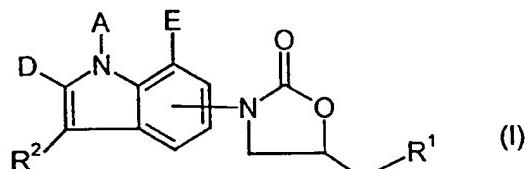


2,4 g (6,84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 17 werden in 130 ml Methanol vorgelegt und 3,1 g (24 mmol) N-Ethyldiisopropylamin und 1,67 g (13,7 mmol) Thio-  
10 kohlensäuremonothiomethylester zugegeben und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Alle flüchtigen Komponenten werden im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel (Laufmittel: Dichlormethan-Methanol 50:1 → 20:1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,04 g (76 % der Theorie)  
15 Schmelzpunkt: 226°C  
 $R_f$  (I, 10:1): 0,53

Patentansprüche

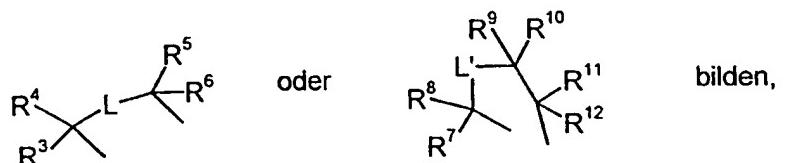
## 1. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel

10



worin

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest  
15 der Formel -NR¹³ bedeuten,

worin

20 R¹³ Wasserstoff, Carboxyl, Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlen-

stoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> substituiert ist,

worin

5

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

oder

15

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>14'</sup>R<sup>15'</sup> substituiert sind,

worin

20

R<sup>14'</sup> und R<sup>15'</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

25

und/oder Alkyl oder Alkenyl gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O, oder =S bilden,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup> substituiert ist,

worin

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> und/oder R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> und/oder R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

30

worin

**R<sup>18</sup>** Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

**5 R<sup>19</sup>** geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

**R<sup>20</sup>** und **R<sup>21</sup>** Wasserstoff bedeuten,

**10** oder

**R<sup>20</sup>** Wasserstoff bedeutet,

und

**15 R<sup>21</sup>** einen Rest der Formel



worin

**20 Q** ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

**R<sup>22</sup>** geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

**25 R<sup>22</sup>** Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N

**30**

und/oder O bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

5

oder

10

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocyclus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,

15

oder

20

worin

25

R<sup>25</sup> und R<sup>26</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

30

R<sup>23</sup> und R<sup>24</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

$R^2$  für Wasserstoff, Halogen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

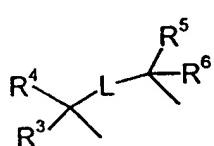
E für Wasserstoff oder für Halogen steht,

5

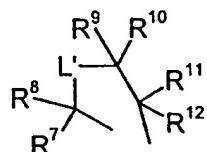
und deren Stereoisomere und Salze.

2. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

10 A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel



oder



bilden,

worin

15

L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder einen Rest der Formel  $-NR^{13}$  bedeuten,

worin

20

$R^{13}$  Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{14}R^{15}$  substituiert ist,

25

worin

R<sup>14</sup> und R<sup>15</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

oder

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> und/oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam Reste der Formel =O oder =S bilden,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4

5

Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch eine Gruppe der Formel  $-NR^{16}R^{17}$  substituiert ist,

10

worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{14}$  und  $R^{15}$  haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

15

oder

$R^7$  und  $R^8$  und/oder  $R^9$  und  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam Reste der Formel  $=O$  oder  $=S$  bilden

20

und/oder

$R^{10}$  und  $R^{11}$  gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

$R^1$  für Azido oder für einen Rest der Formel  $-OR^{18}$ ,  $-O-SO_2-R^{19}$  oder  $-NR^{20}R^{21}$  steht,

25

worin

$R^{18}$  Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

30

$R^{19}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

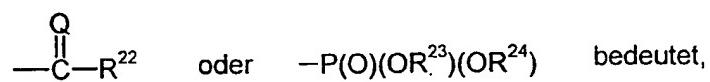
R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

oder

5 R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel



worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

15 R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

20 R<sup>22</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

25 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

30 oder

5

$R^{22}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

10

oder

$R^{22}$  einen Rest der Formel  $-NR^{25}R^{26}$  bedeutet,

worin

15

$R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morpholin substituiert ist,

20

$R^{23}$  und  $R^{24}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

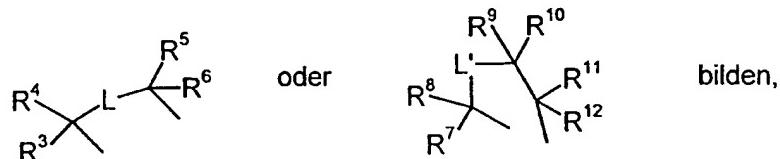
E für Wasserstoff oder für Fluor, Chlor oder Brom steht,

30

und deren Stereoisomere und Salze.

3. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 oder 2,  
in welcher

5 A und D gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclicischen Rest der Formel



worin

10 L und L' gleich oder verschieden sind und ein Sauerstoffatom oder  
einen Rest der Formel -NR<sup>13</sup> bedeuten,

worin

15 R<sup>13</sup> Wasserstoff, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl,  
Cyclohexyl geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder  
geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch  
Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Amino oder N,N-Dimethylamino, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert ist

20

25 oder

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch

Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Methoxycarbonyl, Ethoxy-  
carbonyl, Amino, N,N-Dimethylamino oder Phenyl  
substituiert ist, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom  
oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl,  
5 Alkoxy oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-  
atomen substituiert sein kann,

5

10

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder  
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-  
atomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder  
Brom substituiert ist,

oder

15

$R^3$  und  $R^4$  und/oder  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam Reste der Formel =O oder  
=S bilden,

20

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gleich oder verschieden sind und Wasser-  
stoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3  
Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Hy-  
droxy, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy  
oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen,  
Phenyl substituiert ist

25

oder

$R^7$  und  $R^8$  und/oder  $R^9$  und  $R^{10}$  und/oder  $R^{11}$  und  $R^{12}$  gemeinsam Reste  
der Formel =O oder =S bilden

30

und/oder

R<sup>10</sup> und R<sup>11</sup> gemeinsam eine endocyclische Doppelbindung bilden,

R<sup>1</sup> für Azido oder für einen Rest der Formel -OR<sup>18</sup>, -O-SO<sub>2</sub>-R<sup>19</sup> oder -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> steht,

5

worin

R<sup>18</sup> Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R<sup>19</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R<sup>20</sup> und R<sup>21</sup> Wasserstoff bedeuten,

15

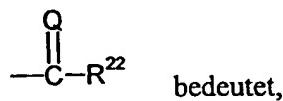
oder

R<sup>20</sup> Wasserstoff bedeutet,

20

und

R<sup>21</sup> einen Rest der Formel



25

worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder

5

R<sup>22</sup> Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

10

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R<sup>22</sup> aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

15

oder

20

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

25

oder

30

R<sup>22</sup> einen Rest der Formel -NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup> bedeutet,

worin

$R^{25}$  und  $R^{26}$  gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

5

$R^2$  für Wasserstoff, Fluor oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

10

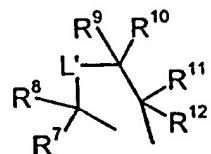
$E$  für Wasserstoff oder für Fluor steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

4. Oxazolidone nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin

15

$A$  und  $D$  gemeinsam unter Einbezug des Stickstoffatoms einen heterocyclischen Rest der Formel



20

bilden, worin

$L'$  einen Rest der Formel  $=NR^{13}$  bedeutet,

worin

25

$R^{13}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen oder Cyclopropyl bedeutet,

$R^7$  und  $R^8 = O$  sind;

$R^9, R^{10}, R^{11}$  und  $R^{12}$  Wasserstoff sind,

5                    R<sup>2</sup>      Wasserstoff bedeutet,

E Wasserstoff bedeutet,

$R^1 - NR^{20}R^{21}$  bedeutet,

10

R<sup>20</sup> Wasserstoff ist und

15  $R^{21} - \overset{Q}{\underset{||}{C}} - R^{22}$  bedeutet,

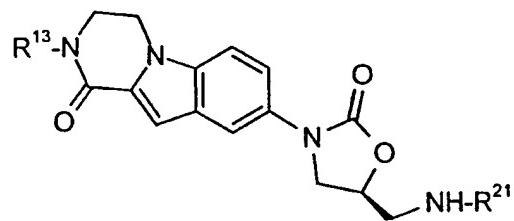
worin

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und

$R^{22}$  ( $C_1$ - $C_3$ )Alkyl,  
( $C_1$ - $C_3$ )Alkoxy, oder  
Amino oder Mono- oder Di-( $C_1$ - $C_3$ )-alkylamino  
ist

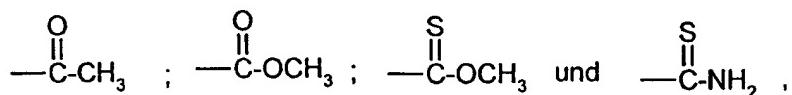
25 ist.

5. Verbindung nach Anspruch 4, welche die folgende Formel aufweist



worin

$R^{21}$  ausgewählt wird aus



5

und

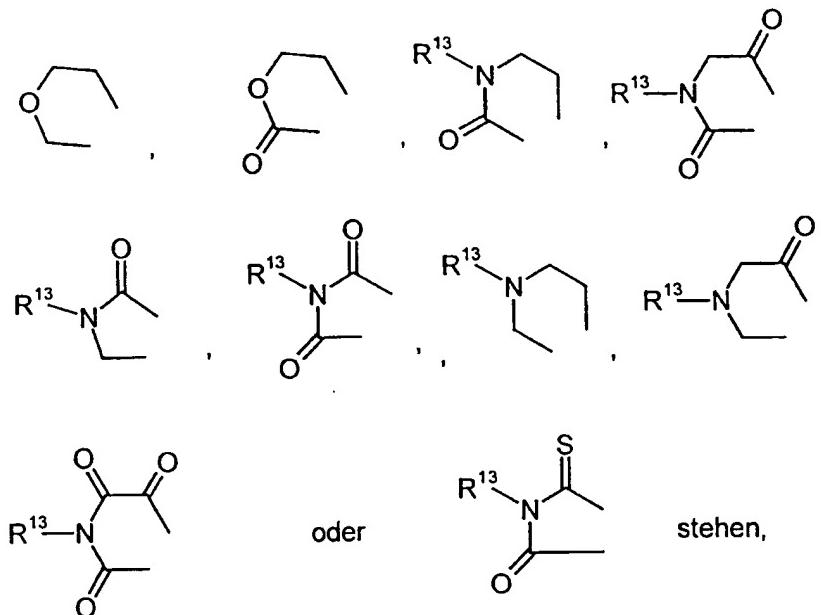
$R^{13}$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl ist.

10

6. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, in welcher

A und D gemeinsam für einen Rest der Formel

15



in welcher

$R^{13}$  Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3  
 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Cyano,  
 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Amino, N,N-Dimethyl-  
 amino oder durch Phenyl substituiert ist, oder  
 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-  
 atomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino  
 oder N,N-Dimethylamino substituiert ist, oder  
 10 Methoxycarbonyl bedeutet,

E für Wasserstoff oder Fluor steht,

15 und

$R^1$  für Hydroxy oder  
 für einen Rest der Formel  $-OSO_2-CH_3$ ,  $-NH-CO-R^{22}$  oder  $-NH-CS-R^{22}$   
 steht,

worin

R<sup>22</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Amino, N-Methylamino oder  
5 N,N-Dimethylamino bedeutet,

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, Fluor steht,

und deren Stereoisomere und Salze.

10

7. Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

15

8. Verwendung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.

9. Arzneimittel enthaltend Oxazolidinone der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP 99/00097

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 C07D498/04 A61K31/42 C07D487/04 A61K31/495 A61K31/535  
 // (C07D498/04, 265:00, 209:00), (C07D487/04, 235:00, 209:00),  
 (C07D487/04, 241:00, 209:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29 May 1997 see claims 1,9 -----	1,7
A	EP 0 311 090 A (DU PONT) 12 April 1989 see page 18, line 25 - line 50; claim 1 -----	1,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 June 1999

Date of mailing of the international search report

01/07/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International	Application No
PCT/EP 99/00097	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9719089	A 29-05-1997	AU 7665196 A EP 0874852 A		11-06-1997 04-11-1998
EP 311090	A 12-04-1989	US 4801600 A AU 2350788 A CA 1322001 A DK 562888 A FI 884610 A JP 1132569 A PT 88713 B SU 1616518 A US 4921869 A US 4985429 A US 5032605 A US 4965268 A US 5036093 A US 5036092 A US 5039690 A		31-01-1989 13-04-1989 07-09-1993 10-04-1989 10-04-1989 25-05-1989 31-12-1992 23-12-1990 01-05-1990 15-01-1991 16-07-1991 23-10-1990 30-07-1991 30-07-1991 13-08-1991

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

International Patentzeichen

PCT/EP 99/00097

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D498/04 A61K31/42 C07D487/04 A61K31/495 A61K31/535  
 //((C07D498/04, 265:00, 209:00), (C07D487/04, 235:00, 209:00),  
 (C07D487/04, 241:00, 209:00))

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 97 19089 A (PHARMACIA) 29. Mai 1997 siehe Ansprüche 1,9 -----	1,7
A	EP 0 311 090 A (DU PONT) 12. April 1989 siehe Seite 18, Zeile 25 - Zeile 50; Anspruch 1 -----	1,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. Juni 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/07/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Anzeichen

PCT/EP 99/00097

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9719089 A	29-05-1997	AU EP	7665196 A 0874852 A	11-06-1997 04-11-1998
EP 311090 A	12-04-1989	US AU CA DK FI JP PT SU US US US US US US US US	4801600 A 2350788 A 1322001 A 562888 A 884610 A 1132569 A 88713 B 1616518 A 4921869 A 4985429 A 5032605 A 4965268 A 5036093 A 5036092 A 5039690 A	31-01-1989 13-04-1989 07-09-1993 10-04-1989 10-04-1989 25-05-1989 31-12-1992 23-12-1990 01-05-1990 15-01-1991 16-07-1991 23-10-1990 30-07-1991 30-07-1991 13-08-1991